Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Untersuchungen über das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Renate Schreiner
aus Ebingen

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0033

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Untersuchungen über das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Renate Schreiner
aus Ebingen

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. F. Lembeck
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. E. Rimbach
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Roemer

M e i n e n E l t e r n

I n h a l t

Seite

A. Einleitung 7

B. Die Leucin-Aminopeptidase in der Literatur

I. Allgemeines über die LAP 9
1. Chemische Daten 9
2. Vorkommen 9
3. Herkunft und Funktion 9
4. Heterogenität der LAP 10
5. Klinische Bedeutung 12

II. Die Leucin-Aminopeptidase in der Schwangerschaft 12

C. Eigene Untersuchungen

I. Material und Methodik 19
1. Material 19
2. Methodik 19

II. Darstellung der Ergebnisse 22
1. Die LAP in der Schwangerschaft 22
2. Die LAP unter der Geburt 29
3. Die LAP in der postpartalen Phase 30
4. Die Verschiedenheit der Varianzen 32
a) LAP-Aktivität und Alter 33
b) LAP-Aktivität und vorangegangene Geburtenzahl 34
c) LAP-Aktivität und Geburtsgewicht bzw. Plazentagröße 34
d) LAP-Aktivität und zeitlicher Verlauf der Geburt 36

D. Diskussion 38

E. Zusammenfassung 44

F. Literatur 46

A. Einleitung

Im Gegensatz zu anderen Fachgebieten der Medizin hat in der Geburtshilfe die Enzymologie noch keine große klinische und praktische Bedeutung erlangt. Dem gegenüber steht das steigende wissenschaftliche Interesse auf diesem Gebiet mit einer ständig wachsenden Zahl von enzymologischen Arbeiten. Besonders in dem Bereich der Enzymdiagnostik sind zahlreiche Ansätze vorhanden, neuere enzymatische Testverfahren für die Gynäkologie und Geburtshilfe nutzbar zu machen (9).

Schon früh wurde erkannt, daß der schwangere Organismus durch vielfach verknüpfte hormonelle und fermentative Vorgänge geprägt wird, welche durch bestimmte im Serum nachweisbare Veränderungen erfaßt werden können.

Bereits vor mehr als fünfzig Jahren berichteten verschiedene Autoren über die eiweißspaltenden Enzyme des Uterus, des Ovars, der Plazenta und des Fruchtwassers (9).

SCHOCHET (35) wies schon 1912 auf das Vorhandensein proteolytischer Enzyme im Ovar hin,und GRÄFENBERG (14) berichtete 1910, daß auch der Vorgang der Eiimplantation durch tryptische Fermente (sog. Choriontrypsin) gesteuert wird. Diese sind durch ihre destruktive Wirkung auf das Endometrium zusammen mit den reaktiv gebildeten mütterlichen antitryptischen Enzymen maßgeblich an der Ausbildung des Eibettes beteiligt.

FEKETE (8) entdeckte 1930, daß Schwangerenserum in der Lage ist, Oxytocin abzubauen. PAGE (3o) beschrieb 1946 einen kontinuierlichen Anstieg der "Serumoxytocinase" während der Gravidität.

In der Folgezeit wurde das Verhalten verschiedener Serumfermente während der Schwangerschaft untersucht. RIMBACH (31) teilt die Enzyme im Hinblick auf die Gestation nach folgendem Schema ein:

1. Spezifisches Schwangerschaftsferment:
   Oxytocinase
2. Unspezifische Fermente mit schwangerschaftsbedingter Reaktion:

Histaminase	β-Glukuronidase
p-Phenoloxydase	Cholinesterase
alkalische Phosphatase	Milchsäuredehydrogenase
saure Phosphatase	Leucin-Aminopeptidase

3. Unspezifische Fermente ohne schwangerschaftsbedingte Reaktion:

Lipase	Katalase
Amylase	Carboanhydratase
Transaminasen	Aldolase

Das Interesse der Forschung im Bereich der Enzymologie der Geburtshilfe galt bisher vor allem der Oxytocinase und den unspezifischen Serum-Fermenten mit schwangerschaftsbedingter Reaktion. Von diesen wurde in den letzten zehn Jahren besonders die Leucin-Aminopeptidase untersucht (7, 15, 21, 22, 24, 33,48) und ihre Bedeutung für die Geburtshilfe diskutiert. Zahlreiche Versuche, die bisher gewonnenen Erkenntnisse für die Diagnostik schwangerschaftsbedingter Erkrankungen und deren Verlaufskontrolle (Placenta praevia, Blasenmole, Chorionepitheliom) nutzbar zu machen, haben bis heute noch keine sichtbaren Erfolge gezeitigt (21, 22, 24, 40).

Dagegen ergaben von RIMBACH (31) durchgeführte Untersuchungen eine Brauchbarkeit der Transaminasebestimmungen für die differentialdiagnostische und prognostische Beurteilung anderer Erkrankungen in der Gravidität (Hyperemesis gravidarum, Ikterus in und e graviditate, Praeeklampsie), weil der Serumspiegel dieser Enzyme durch die Gestation nicht beeinflußt wird.

In der vorliegenden Arbeit soll das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase während der normalen Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett untersucht werden.

B. Die Leucin-Aminopeptidase (LAP) in der Literatur

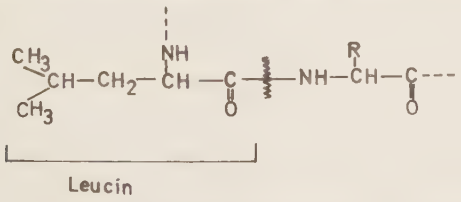
I. Allgemeines über die LAP

1. Chemische Daten

Die Leucin-Aminopeptidase wurde 1929 von LINDERSTRØM-LANG (25) entdeckt. Nach BERGMANN (3) gehört sie zu den Exopeptidasen und ist identisch mit dem Kathepsin III.

Die Exopeptidasen spalten Peptide von ihrem Ende her auf. Die Aminopeptidasen hydrolysieren den N-terminalen Aminosäurerest der Peptidkette.

Die LAP katalysiert die Aufspaltung einer Peptidbindung in der Nähe eines l-Leucin-Restes oder die Übertragung des l-Leucins von einem Peptidmolekül auf ein anderes. (Vgl. Formel) Sie ist also an der Endphase der Eiweißspaltung beteiligt.



Die LAP ist ein einfach zusammengesetztes Molekül mit einem Molekulargewicht von etwa 300 000 (41). Im Gegensatz zu anderen Enzymen aus tierischen Geweben gehört sie damit zu den großmolekularen Verbindungen. Sie wird durch Mn^{++}- und Mg^{++}-Ionen aktiviert (17).

2. Vorkommen

Leucin-Aminopeptidase ist in fast allen Geweben des menschlichen und tierischen Organismus und in den Körperflüssigkeiten Blut, Galle, Harn, Pankreas- und Duodenalsaft, in Pleura- und Peritonealergüssen und im Liquor nachgewiesen worden (11).

3. Herkunft und Funktion

Die intrazelluläre Funktion der LAP im Organismus ist noch unbekannt (11). Man nimmt an, daß das Enzym im Eiweißmetabolismus eine wichtige Rolle spielt. Nach KLAUS (2o) ist es indirekt an der Proteinsynthese beteiligt durch Bereitstellung von Aminosäuren und durch bestimmte Peptidknüpfungen (Transpeptidierung).

Die unter normalen Bedingungen im Serum nachweisbare LAP gelangt wahrscheinlich über die physiologische Zellmauserung aus verschiedenen Organen in das strömende Blut. KLAUS (18) stellte fest, daß die Serum-LAP im Gegensatz zu der aus Organen isolierten LAP durch Metall-Ionen nicht mehr aktiviert wird. Nach ABDERHALDEN (1) nimmt die Aktivierbarkeit der Peptidasen durch Ionen zweiwertiger Metalle (Mn^{++}, Mg^{++}, Ca^{++})mit dem Alter der Fermente ab. Demnach handelt es sich bei der im Serum nachweisbaren LAP wahrscheinlich um ein "gealtertes"Enzym.

Für die Mehrzahl der unspezifischen Serumenzyme ist eine direkte physiologische Bedeutung im Plasma unwahrscheinlich. Dagegen hält es KLAUS (20) für denkbar, daß der Serum-LAP und anderen Aminopeptidasen eine solche zukommt. Er diskutiert die Möglichkeit ihrer direkten Funktion beim intravasalen Abbau vasoaktiver Oligopeptide, z. B. des Vasopressins und Oxytocins in der Gravidität, oder von toxisch wirkenden Peptiden, die bei akuten und chronischen Stoffwechselstörungen (Hepatitis, Leberzirrhose) auftreten.

Die Zunahme der Serum-Aminopeptidasen unter pathologischen Bedingungen beruht zweifellos darauf, daß diese Enzyme aus erkrankten Geweben und zerstörten Zellen ins Blut übertreten. Dies dürfte jedoch nicht die einzige Ursache ihrer Aktivitätserhöhung im Serum sein.

HAUSS und LEPPELMANN (16) vertreten vielmehr die Meinung, daß Aktivitätsschwankungen von Enzymen als unspezifische Reaktion des Organismus, wie z. B. die BSG, anzusehen seien. GÖGGEL und Mitarb. (11) führen die Erhöhung der Serum-LAP neben ihrer Herkunft aus geschädigten Zellen auch auf eine gestörte Ausscheidung durch die Galle zurück. ZSZOLNAI und SOMOGYI (48) suchen die Ursache des Aktivitätsanstiegs in der Gravidität in einer zunehmenden Produktion von Enzymeiweiß durch die Plazenta. Nach KLAUS (19) findet auch in anderen Organen (Leber) während der Schwangerschaft eine gesteigerte Synthese von Peptidasen statt.

4. Heterogenität der LAP

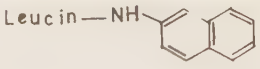
Die Serum-LAP ist kein einheitliches Enzym. Mittels Stärkegelelektrophorese fanden SCHOBEL und WEWALKA (34) insgesamt 9 Fraktionen, die den Leucin-Aminopeptidasen der verschiedenen Organe zugeordnet werden können. Im Normalserum ergibt die elektrophoretische Auftrennung des Ferments 1 - 2 Fraktionen.

Bei Leber-, Pankreas- und Gallenwegserkrankungen können bis zu 7 weitere Fraktionen auftreten. In der Gravidität ist eine gesonderte Fraktion (III) nachweisbar, die der von TUPPY und WINTERSBERGER (47) beschriebenen Oxytocinasebande des Elektrophorogramms entspricht. Nach TUPPY (42) hat die Oxytocinase die Wirkungsweise einer Aminopeptidase, die den aminoendständigen Halbcystinrest vom Oxytocinmolekül abspaltet.

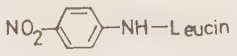
Aus seinen Untersuchungen über die biochemischen Eigenschaften der Aminopeptidasen schließt KLAUS (18) seinerseits, daß die Serum-LAP sich aus verschiedenen organspezifischen Leucin-Aminopeptidasen zusammensetzt, die aber nach ihrem Übertritt in das Serum gewisse Veränderungen ihrer biochemischen Eigenschaften erfahren (Abnahme der Substratspezifität u. a.).

Daß es sich bei der im Serum als LAP bestimmten Größe nicht um ein einheitliches Enzym sondern um ein Gemisch mehrerer Enzyme handelt, wird auch durch die Versuche von NAGEL, WILLIG und SCHMIDT (29) bestätigt. Zur Vereinfachung der Routinebestimmung der LAP-Aktivität führten diese 1964 als Substrat Leucin-p-Nitroanilid (LEUPA) ein, nachdem sie entsprechend den Angaben von TUPPY und Mitarb. (43) nachgewiesen hatten, daß die Spaltung des bisher verwendeten Substrats Leucin-β-Naphthylamid (LEUNA) und die LEUPA-Spaltung (s. Formeln) identisch sind. Die Hydrolyse beider Substrate gibt aber nicht die Enzymmenge an echter LAP, gemessen an der Leucin-Amid-Spaltung (LEU-NH_2), wieder, sondern sie ist Ausdruck der hydrolytischen Einwirkung mehrerer Enzyme (Leucinaminopeptidasen) auf das verwendete Substrat. Die genannten Autoren schlagen deshalb für die mit dieser Methode gemessene Größe "Serum-LAP" die Bezeichnung "Aminosäure-Arylamidase" vor.

Leucin—β—Naphthylamid



Leucin - p - Nitroanilid



5. Klinische Bedeutung

In jüngster Zeit hat die quantitative Bestimmung des Serum-LAP-Komplexes in der klinischen Diagnostik eine größere Bedeutung erlangt. Ihr diagnostischer Wert liegt vor allem auf dem Gebiet der Leber- und Pankreaserkrankungen. Bei der Differentialdiagnose des Ikterus gewinnt die Bestimmung der LAP-Aktivität zunehmend an Bedeutung (2, 11). GOLDBARG und RUTENBURG (12) messen der Serum-LAP bei akuten Pankreasaffektionen und Pankreastumoren einen besonderen diagnostischen Wert bei. Bei malignen Tumoren verschiedenster Art und Lokalisation kann die LAP-Aktivität im Serum erhöht sein (2, 6, 11, 12). Auch bei ausgedehnten entzündlichen Hautprozessen wurde eine Erhöhung der LAP-Aktivität gefunden, wobei BRAUN-FALCO (4,5) eine Beziehung zwischen der Ausdehnung des Prozesses und der Fermentaktivität im Serum feststellen konnte.

Eine Erhöhung der LAP-Aktivität unter nicht pathologischen Bedingungen erfolgt lediglich in der Schwangerschaft (2, 7, 19, 21, 23, 24, 33, 26, 4o, 48).

II. Die Leucin-Aminopeptidase in der Schwangerschaft

GREEN und Mitarb. (15) beschrieben 1955 als Erste die Erhöhung der LAP-Aktivität in der Schwangerschaft. Der Eintritt der feststellbaren Erhöhung wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben (Tabelle 1). BRESSLER und FORSYTH (7) fanden bei 20 Schwangeren im 2. - 5. Monat einen Anstieg der Fermentaktivität gegenüber Nichtschwangeren. Auch bei ZSZOLNAI und SOMOGYI (48) lagen die Durchschnittswerte der Aktivität bereits in den ersten beiden Monaten der Gravidität höher als der durchschnittliche Kontrollwert im Serum Nichtschwangerer.

Dagegen beschrieben ARST und Mitarb. (2), daß der Anstieg erst im zweiten Trimenon, aber nicht in allen Fällen erfolgt. Nach LEWIS (24) ist die LAP erst in der 22. Woche, also am Ende des zweiten Schwangerschaftsdrittels erhöht. SABATINI und Mitarb. (33) finden noch bis zum 6. Monat normale Werte und einen erst in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft erfolgenden Aktivitätsanstieg.

Tabelle 1

Autor	Zeitpunkt des ersten Anstiegs	Erhöhung am Ende der Grav.	Ges.-Zahl d. Unters.
ARST	Ende II. Trim. (38 Fälle)	———	100
ZSZOLNAI	Mens I-II (51 Fälle)	5 - 6-fach	178
BRESSLER	Mens II-V (20 Fälle)	5-fach (9 Fälle)	29
KOKOT	———	2,5-fach (27 Fälle)	27
LEWIS	nach der 22. Woche (Mens VI) (19 Fälle)	———	49
SABATINI	Mens VII	5 - 6-fach	70

Bei den Untersuchungen dieser Autoren ist der Anstieg der LAP-Aktivität am Ende der Schwangerschaft am größten und erreicht sein Maximum zum Zeitpunkt der Geburt.

Der Grad der Enzymvermehrung ist jedoch nicht bei allen Autoren gleich. KOKOT und CEKANSKI (23) fanden eine Aktivitätserhöhung um das 2,5-fache gegenüber Normalen.
ZSZOLNAI (48) und SABATINI (33) beschrieben eine 5 - 6-fache Erhöhung am Ende der Zeit.

KLAUS (19) führte in einigen Fällen vergleichende Untersuchungen bei verschiedenen Aminopeptidasen durch. (CAP, LAP). Dabei kam es zu einem Abfall der Mittelwerte im 10. Monat.

Während der ersten Tage post partum fällt die Aktivität zunächst rasch ab (2, 18, 48). Im späteren Verlauf des Wochenbetts sinkt sie langsamer und kehrt nach 3 - 4 Wochen zur Norm zurück.

Bei pathologischen Zuständen wurde die LAP bisher nur in vereinzelten Fällen untersucht. So fanden ZSZOLNAI und Mitarb. (48) bei 12 Patientinnen mit schwerer Toxikose einen gegenüber der normalen Schwangerschaft erhöhten LAP-Spiegel. Auch bei schwerer Praeeklampsie liegen die Werte höher als normal, wie ARST (2) in zwei und KLEINER und GRAFF (22) in drei Fällen

zeigen konnten. Dagegen fanden letztere die LAP in 12 leichteren Fällen von Praeeklampsie im Normbereich.

Beim Chorionepitheliom fehlt der Anstieg der Aktivität. Ebenso verhält sich die LAP bei Blasenmole (7, 22, 24).

In der Zwillingsschwangerschaft weist die LAP einen gegenüber der Einlingsschwangerschaft deutlich höheren Serumspiegel auf. Dies konnten MILLER und Mitarb. (26) bei einer größeren Anzahl von Fällen statistisch nachweisen. LEWIS (24) hatte schon vorher in einem Fall eine deutliche Erhöhung beobachtet.

Bislang war es noch nicht möglich, Schlüsse zu ziehen auf die eventuelle Verwendbarkeit des LAP-Tests für die Diagnose einer pathologischen Schwangerschaft. Vor allem aus therapeutischem Interesse wäre es bedeutsam, die Differentialdiagnose zwischen Molenschwangerschaft und normaler Gravidität oder die Diagnose des Chorionepithelioms möglichst früh stellen zu können. Die Bestimmung der LAP scheint jedoch als Test hierfür keinen besonderen Nutzen zu bringen (24). In jüngster Zeit wies SMITH (4o) darauf hin, daß dagegen eine Kombination von Stärkegelelektrophorese und Prüfung der Hemmbarkeit der LAP durch Methionin die Frühdifferenzierung von Chorionepitheliom und normaler Gravidität gestatte.

Auf die Frage nach der Ursache der Aktivitätserhöhung der LAP in der Schwangerschaft konnte bis anhin noch keine eindeutige Antwort gefunden werden. ZSZOLNAI und Mitarb. (48) stellten fest, daß die LAP im Serum durch Dialyse nicht beeinflußt wird. Der Anstieg kann daher nicht auf der Einwirkung eines in der Gravidität auftretenden kleinmolekularen Aktivators oder Inhibitors beruhen. Es erscheint gen. Autoren unwahrscheinlich, daß die LAP in der Schwangerschaft aus zerstörtem Gewebe stammt; sonst müßte der stärkste Anstieg des Fermentspiegels im Wochenbett erfolgen, wo die größte Involution stattfindet. Der gegenteilige Befund deutet darauf hin, daß die Involutionsvorgänge am puerperalen Uterus offenbar mit Gewebezerstörung wenig zu tun haben (31) und daß die Uterusmuskulatur als Fermentquelle wohl kaum in Betracht zu ziehen ist.

Da der stärkste Enzymanstieg während der Gravidität erfolgt, wo die Proliferation überwiegt, muß dieser hier Ausdruck einer verstärkten Gewebsneubildung sein.

Ein wesentlicher Anteil des Serum-Ferments wird offenbar in der Plazenta gebildet. Es besteht kaum Grund zur Annahme, daß ein Teil der Enzymmenge aus dem fetalen Anteil der Plazenta ins mütterliche Blut gelangt, da nach RIMBACH (31, 32) der Fetus gegenüber der Mutter "enzymautark" ist. Nach dem Ergebnis vergleichender Untersuchungen nimmt RIMBACH an, daß eine Plazentaschranke für großmolekulare Enzymproteine besteht, zu welchen auch die LAP gehört.

Die Annahme des plazentaren Ursprungs der LAP wird unterstützt durch die Angaben von KLEINER und GRAFF (21), daß bei Plazentainsuffizienz und beim intrauterinen Fruchttod eine deutliche Verminderung gegenüber der zu erwartenden Höhe der LAP-Aktivität festzustellen ist. In vier Fällen von Blasenmole fand BRESSLER (7) erniedrigte Werte, die z. T. der Aktivität bei Nichtschwangeren entsprachen. Auch dieser Befund spricht dafür, daß der Plazenta eine wesentliche Bedeutung für die Enzymproduktion in der Schwangerschaft zukommt.

Auch die schwangerschaftsspezifische Oxytocinase, deren Serumspiegel bis zur Geburt kontinuierlich ansteigt (27, 28, 30, 36, 37), wird in der Plazenta gebildet, wie die Untersuchungen von SEMM (36) vermuten lassen. Er konnte das Enzym in normalem Plazentagewebe, wie auch in Blasenmolen, insbesondere im Bläscheninhalt, nachweisen. Dies und der schwankende Serumspiegel bei der Blasenmole lassen auf die Bildung der Oxytocinase im Plazentagewebe schließen.

Es besteht kein Zweifel, daß die Plazenta als besonders stoffwechselaktives Organ einen großen Reichtum an Enzymen besitzt und daß sie während der Gravidität als wesentliche Enzymquelle in Frage kommt (31).

Die Beobachtung mehrerer Autoren (2, 19, 48), daß die Aktivität der LAP nicht sofort nach der Ausstoßung der Plazenta zur Norm zurückkehrt, spricht aber gegen den r e i n plazentaren Ursprung des Enzyms. Auch wenn man für die Serum-LAP die für Serumfermente lange Halbwertszeit von 4 Tagen annimmt, müßte sie nach KLAUS (19) spätestens 14 Tage post partum auf Normalwerte abgefallen sein, falls die Plazenta der einzige Bildungsort wäre. Für die Oxytocinase konnten WERLE und SEMM (46) im biologischen Test ein solches rasches Ab-

sinken feststellen. Nach ihren Untersuchungen ist die Oxytocinase bereits nach 10 - 14 Tagen post partum völlig aus dem Blut verschwunden.

Die zweiphasige, einige Wochen beanspruchende Normalisierung der LAP läßt vermuten, daß eine vermehrte Synthese in der Schwangerschaft auch in anderen Organen (Leber) - nicht nur in der Plazenta - erfolgt, in denen die adaptive Mehrbildung des Enzyms nur langsam wieder abklingt (20).

Bis heute konnte man noch keine genauen Aussagen machen über die Bedeutung und Funktion der LAP in der Schwangerschaft. ZSZOLNAI und Mitarb. (48) vermuten die Ursache des Anstiegs während der Gravidität in der allgemeinen Zunahme des Enzymeiweißes auf Grund der gesteigerten intrazellulären physiologischen Stoffwechselprozesse, wie sie durch die Ausprägung der Plazenta gegeben sind.

An anderer Stelle wird diskutiert (23), ob nicht die LAP-Erhöhung in der Schwangerschaft lediglich ein Ausdruck der gleichzeitig erhöhten Oxytocinase-Aktivität ist.

Die Wirkungsweise der Oxytocinase am Oxytocinmolekül liegt in der Hydrolyse der S - S-Brücke des Cystins unter Abspaltung des aminoendständigen Halbcystinrests. Vgl.dazu Abb. 1!

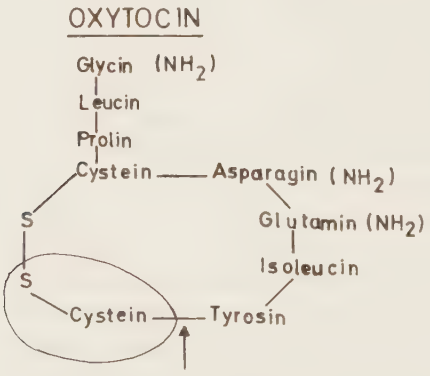
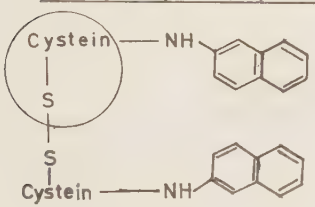


Abb. 1: Angriffspunkt der Oxytocinase am Oxytocinmolekül

Analog dazu geschieht auch die Spaltung des Cystin-di-β-Naphtylamids durch die Oxytocinase im chemischen Test und die Freisetzung des colorimetrisch bestimmbaren β-Naphthylamins: s. Abb. 2!

Cystin—di—β—Naphtylamid



β—Naphthylamin

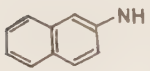


Abb. 2: Spaltung des Substrats im chem. Oxytocinase-Test

Es wäre denkbar, daß die Oxytocinase als Aminopeptidase auch hydrolytische Eigenschaften gegenüber dem bei der LAP-Bestimmung verwendeten Substrat besitzt. Für das Substrat l-Leucin-β-Naphthylamid hatten WINTERSBERGER und TUPPY (47) dies nachgewiesen. Die mittels Zonenelektrophorese gewonnene Aminopeptidasebande II des Schwangeren-Serums, welche mit der Oxytocinase identisch ist, spaltet dieses Substrat rasch unter Freisetzung von β-Naphthylamin. Ob dasselbe für die Spaltung von Leucin-p-Nitroanilid (Formel auf S.11) denkbar wäre, wurde bisher nicht nachgeprüft.

Auf Grund ihrer Untersuchungen sind auch KOKOT und CEKAŃSKI (23) der Auffassung, daß die LAP-Steigerung in der Gravidität nicht die Folge eines höheren Niveaus des Ferments selber ist, sondern das Resultat der hydrolytischen Einwirkung eines proteolytischen Enzyms (Oxytocinase?) auf das bei der LAP-Bestimmung verwendete Substrat (LEUNA).

Andererseits aber hatten GLENNING und Mitarb. (1o) fest-

gestellt, daß LAP ihrerseits imstande ist, Cystindi-β-Naphthylamid (Substrat für die chem. Oxytocinasebestimmung), wenn auch nur langsam, zu spalten.

GOLUBOW und DU VIGNEAUD (13) teilen mit, daß sogar Oxytocin selbst unter der Einwirkung von LAP einen wesentlichen Anteil seiner Wirkung einbüßt.

Da also offenbar beide, die LAP und die Oxytocinase, auf die genannten synthetischen Substrate einzuwirken vermögen, muß angenommen werden, daß bei diesen Enzymen keine reine Substratspezifität vorliegt.

Es ist denkbar, daß auch physiologischerweise (in vivo) beide Fermente sich in ihrer Wirkung überschneiden oder sich gegenseitig unterstützen.

In der vorliegenden Arbeit soll mit einer grundlegenden Untersuchungsreihe das Verhalten der LAP unter klinischen Gesichtspunkten während der komplikationslosen Gestation an einer größeren Zahl von Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen geprüft werden.

C. Eigene Untersuchungen

I. Material und Methodik

1. Material

Die LAP-Aktivität wurde im Serum bei insgesamt 292 Frauen bestimmt. Davon waren 129 Schwangere, 47 Gebärende und 77 Wöchnerinnen. Als Kontrollwert diente die mittlere Aktivität von 39 LAP-Bestimmungen bei Nichtschwangeren. Es handelte sich in allen Fällen um klinisch gesunde Frauen aus der Schwangerenberatungsstelle und der Geburtshilflichen Abteilung der Tübinger Universitäts-Frauenklinik.

Das Verhalten der Fermentaktivität wurde über den ganzen Verlauf der Schwangerschaft verfolgt. Dabei verwendeten wir nur Serum von Personen mit intakter Gravidität. Lediglich das Vorhandensein einer leichten Emesis in den ersten Wochen und ganz geringgradiger Ödeme, sowie cystitischer Reizerscheinungen und Varikosis blieben bei der Bewertung außer Acht.

Bezugspunkt für die Berechnung der Graviditätsdauer war die letzte Periode.

Bei den Gebärenden erfolgte die Blutentnahme für die Fermentbestimmung während der fortgeschrittenen Eröffnungsphase. In den allermeisten Fällen verlief die Geburt spontan und komplikationslos. Bei 11 Personen wurde die Geburt medikamentös eingeleitet.

Bei 69 Wöchnerinnen untersuchten wir die LAP-Aktivität bis zum 5. Wochenbettstag. 8 weitere Bestimmungen liegen uns vor vom 6. - 12. Tag post partum. Auch bei den Wöchnerinnen handelte es sich um gesunde Frauen mit komplikationslosem Wochenbettsverlauf.

Als 1. Tag post partum rechneten wir, entsprechend den Angaben in den Journalen, die auf die Geburt folgenden 24 Stunden.

2. Methodik

Aus der V. cubitalis entnommenes Blut wurde bis zur Gerinnung bei Zimmertemperatur stehen gelassen, sodann das Serum abzen-

trifugiert und bis zur Durchführung der LAP-Bestimmung im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt.

Trotz der Angaben verschiedener Autoren (4, 48), daß die Enzymaktivität in vitro im Verlauf längerer Zeit konstant bleibe, führten wir unsere Bestimmungen spätestens 7 Stunden nach der Blutentnahme durch.

Wir verwendeten den LAP-Farbtest der Fa. Boehringer. Dieser auf den Untersuchungen von NAGEL und Mitarb. (29) basierende verbesserte Test, der sich seit 1965 im Handel befindet, arbeitet mit dem Substrat Leucin-p-Nitroanilid (LEUPA) und nicht mehr wie bisher mit dem l-Leucin-β-Naphthylamid (LEUNA). (Vgl. Formel auf S. 11)

Dadurch wurde die Bestimmungsmethode wesentlich vereinfacht. LEUPA wird durch die LAP in Leucin und p-Nitroanilin gespalten, dessen Extinktion im Photometer bei 405 nm direkt gemessen werden kann.

Der Bestimmungsansatz enthielt:

0,1 ml Serum
0,1 ml Substratlösung (0,01 Mol LEUPA in 3,0 ml Methanol)
3,0 ml Phosphatpuffer (P_H 7,2)

Das Gemisch wurde bei 25°C 30 min. lang inkubiert. Die Messung der Gelbfärbung erfolgte mit dem Zeiss-Photometer in Quarzküvetten von 1 cm Schichtdicke unmittelbar in den Ansätzen gegen Wasser.

Bei einer Extinktion über 0,6 wurde gemäß der Test-Anleitung der Fa. Boehringer die Untersuchung mit 1:10 NaCl-verdünntem Serum wiederholt.

Die gemessene Extinktion wurde in Milli-Einheiten (m U) umgerechnet.

1 I U = 1 mol/ ml/ min
1 mU = 0,001 U

In einer eigenen Untersuchungsreihe bestimmten wir die LAP-Aktivität bei 39 gesunden Nichtschwangeren. Sie lag im Mittel bei 13,9 $\pm$ 3,79 mU.

Bei 15 Normalseren führten wir Doppelbestimmungen durch. Es ergab sich eine mittlere Differenz von $\bar{d}$ = 0,138 mU, die nicht signifikant von Null verschieden ist (P>0,5). Die Streuung der Differenzen betrug s_d = 1,13 mU.

Wir können auf Grund der geringen Differenz zwischen den Doppelbestimmungen sagen, daß bei der verwendeten Methode Fehlermöglichkeiten ausgeschlossen sind.

Bei der Auswertung unserer Ergebnisse legten wir uns (wenn nicht anders vermerkt) auf ein Signifikanzniveau von 5 % fest.

II. Darstellung der Ergebnisse

1. Die LAP-Aktivität in der Schwangerschaft

(vgl. Tab. 2 und Abb. 3)

Die Aktivität der Leucin-Aminopeptidase ist im Verlauf der ganzen Schwangerschaft bis zur Geburt signifikant erhöht gegenüber der Aktivität im Kontrollblut Nichtschwangerer.

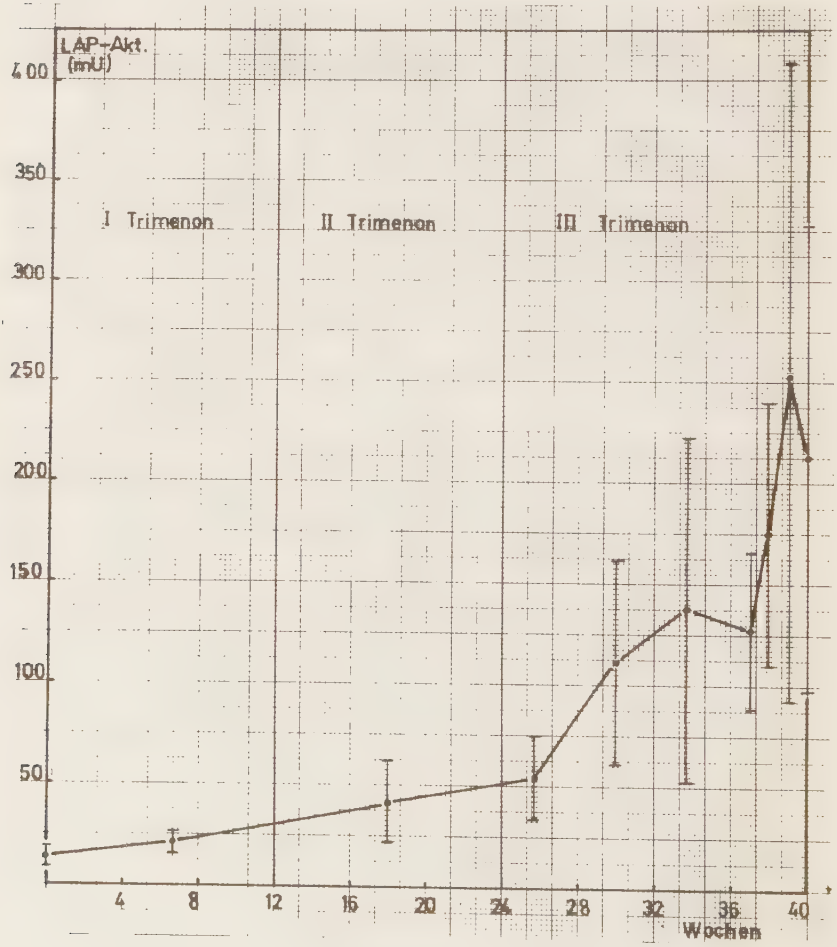


Abb. 3: LAP-Aktivität während der Gravidität bis zur Geburt

T a b e l l e 2

LAP-Aktivität in der Schwangerschaft:

Art des Materials	Fälle	LAP-Akt. (mU)		Grad d. Erhöhg. gegenüb. Nichtgraviden
		Grenzwerte	Mittelwerte	
A Nichtgrav.	39	9,8 - 21,6	13,9± 3,79	
B 5.-12.Wo (Mens II-III)	9	15,12 -29,7	21,84± 4,91	1,5
C 13.-24.Wo (Mens IV-VI)	20	14,7 - 90,7	41,43± 2o,11	2,9
D 25.-28.Wo (Mens VII)	12	3o,76-91,2	54,83± 2o,94	3,5
E 29.-32.Wo (Mens VIII)	18	42,66-191,16	111,57± 5o,2	8
F 33.-36.Wo (Mens IX)	30	22,68-313,2	137,94± 85,99	9,9
G 37. Woche (Mens X)	8	66,96-190,08	127,17± 38,29	9
H 38. Woche (Mens X)	13	66,26-302,4	174,4± 65,34	12,7
I 39. Woche (Mens X)	8	99,36-528,12	253,39±157,88	18,2
K 40. Woche (Mens X)	7	75,6 -447,12	212,53±140,52	15,3
G e s a m t (Gravid.)	125			

Schon im 1. Trimenon ist ein signifikanter Aktivitätsanstieg zu verzeichnen, der in den vorliegenden Fällen etwa das 1,5-fache des Normalwerts betrug. Wir bestimmten eine mittlere Aktivität von 21,84 mU im 1. Trimenon gegenüber 13,9 mU im Kontrollblut von Nichtschwangeren.

Damit konnten wir die Untersuchungen von ZSZOLNAI und SOMOGYI (48) und BRESSLER und FORSYTH (7) bestätigen. Beide Forschergruppen hatten ebenfalls gleich mit Beginn der Gravidität einen deutlichen Enzymanstieg festgestellt (Vgl. Tab. 1). Die davon stark abweichenden Ergebnisse von LEWIS (24) und SABATINI (33), die einen Anstieg erst im 6. bzw. nach dem 6. Monat fanden, möchten wir auf die viel geringere Anzahl ihrer Bestimmungen zurückführen. Sie hatten die LAP nur bei insgesamt 49 (LEWIS) bzw. bei 70 (SABATINI) Schwangeren gemessen (Tab. 1).

Wir prüften die Konfidenzintervalle der Mittelwerte der einzelnen untersuchten Zeitabschnitte aus Tabelle 2. Das Ergebnis ist in Tabelle 3 veranschaulicht.

T a b e l l e 3

Signifikanzberechnung nach Prüfung der Konfidenzintervalle:
(+ = signifikanter Unterschied)

	B	C	D	E	F	G	H	I	K
A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
B		+	+	+	+	+	+	+	-
C			-	+	+	+	+	+	-
D				+	+	+	+	-	-
E					-	-	-	-	-
F						-	-	-	-
G							-	-	-
H								-	-
I									-
K									

Legt man einen effektiven Konfidenzkoeffizienten von 99 % zugrunde, so überschneiden die Konfidenzintervalle des 1. und 2. Trimenons einander nicht. Damit ist der von uns mittels des vorliegenden Zahlenmaterials gefundene kontinuierliche Anstieg des LAP-Spiegels bis zum 6. Monat auf das 2,9-fache statistisch gesichert.

Im 7. Monat lag die empirisch ermittelte Aktivität (54,83 mU) höher als im 2. Trimenon (41,43 mU). Diese Erhöhung ist signifikant gegenüber dem ersten, nicht aber gegenüber dem zweiten Trimenon.

Der Mittelwert der Aktivität im 8. Monat (111,57 mU) liegt dagegen wieder signifikant höher als derjenige im 7. Monat. Ebenso konnten wir im 9. Monat und in der ersten Hälfte des 10. Monats eine signifikante Erhöhung der LAP-Aktivität gegenüber Mens VII feststellen. Die Aktivität stieg bis zur 38. Woche auf das 12,7-fache an (174,4 mU).

Vom Beginn des 9. Monats an aufwärts (F - K in Tab. 3) konnten wir durch Prüfung der Konfidenzintervalle die Unterschiede zwischen den einzelnen empirischen Mittelwerten nicht mehr statistisch sichern. Wir nehmen an, daß dies an der starken Streuung der Einzelwerte liegt, die besonders gegen Ende der Schwangerschaft zunimmt (39. Woche: s = 157,88; 40. Woche: s = 140,52). Gegenüber dem 7. Monat und dem Beginn der Gravidität liegen aber auch die Werte bis zur 39. Woche signifikant höher, so daß damit der weitere Anstieg der LAP-Aktivität in der 2. Hälfte der Gestation statistisch belegt ist.

In der 40. Woche der Schwangerschaft konnten wir keine signifikante Erhöhung der Aktivität gegenüber einem anderen Zeitraum nachweisen. Nur gegenüber den Kontrollwerten Nichtschwangerer (A in Tab. 3) war sie signifikant erhöht. Die LAP-Aktivität betrug zu diesem Zeitpunkt im Mittel 212,53 mU. Sie war gegenüber der 39. Woche wieder etwas abgefallen.

Es besteht Grund zur Annahme, daß dieser Abfall des Fermentspiegels nicht zufällig ist. Wir vermuten, daß die LAP ihr Maximum nicht erst am Geburtstermin, sondern schon 2 - 3 Wochen vorher erreicht und daß sie danach bis zur Geburt wieder absinkt.

Diese Vermutung wird durch folgende statistische Beobachtung unterstützt:

Untersucht man die Konfidenzintervalle der Mittelwerte innerhalb des 3. Trimenon, so stellt man fest, daß mit fortschreitender Zeit die einander nicht überschneidenden Inter-

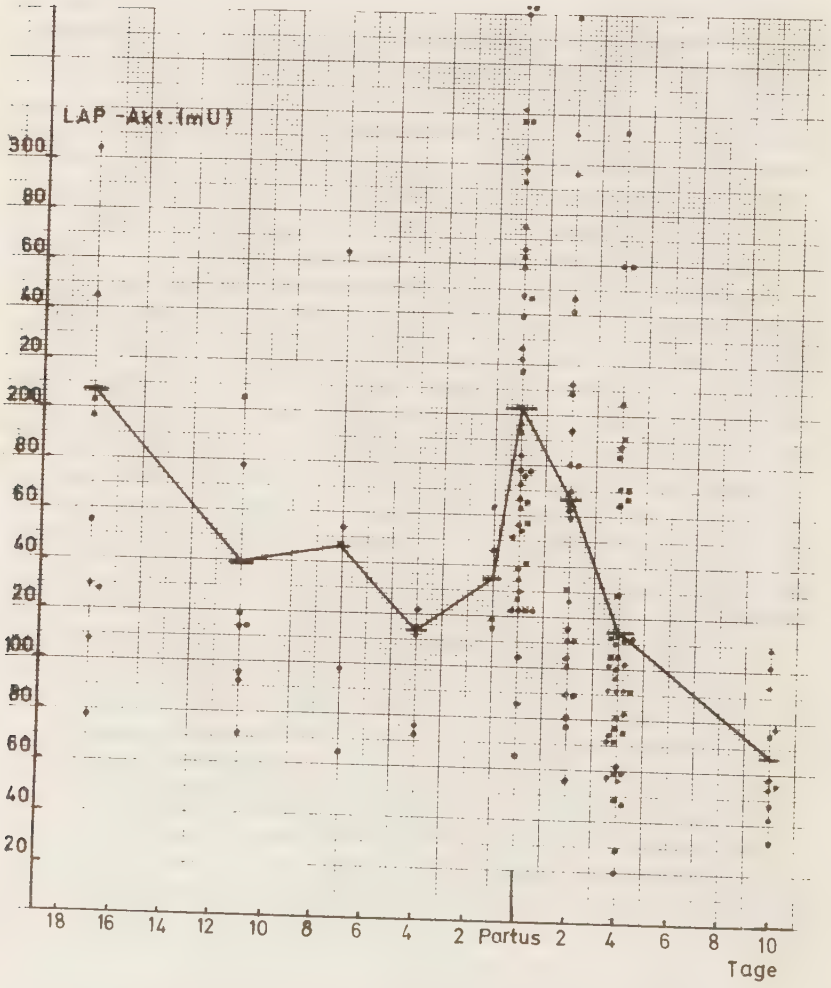


Abb. 4: Das Verhalten der LAP vor und nach der Geburt

valle immer weiter auseinander liegen. Im Mens VIII (E) ist noch ein signifikanter Unterschied gegenüber Mens VII (D) feststellbar. Im 9. Monat, der 37. und 38. Woche (F - H) ist der Unterschied erst signifikant gegenüber Mens VII (D) - (nicht etwa schon gegenüber dem direkt vorangehenden Zeitraum). In der 39. Woche (I) zeigt sich ein signifikanter Unterschied sogar erst gegenüber dem zweiten Trimenon (C).

Das Verhalten der LAP-Aktivität in den letzten drei Wochen vor der Geburt ist in Abbildung 4 dargestellt. Es erfolgt in dieser Zeit kein weiterer Anstieg des Fermentspiegels, sondern ein langsamer Abfall bis etwa zum 4. Tag ante partum. Danach nimmt die LAP-Aktivität bis zur Geburt wieder etwas zu. Die ermittelten Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

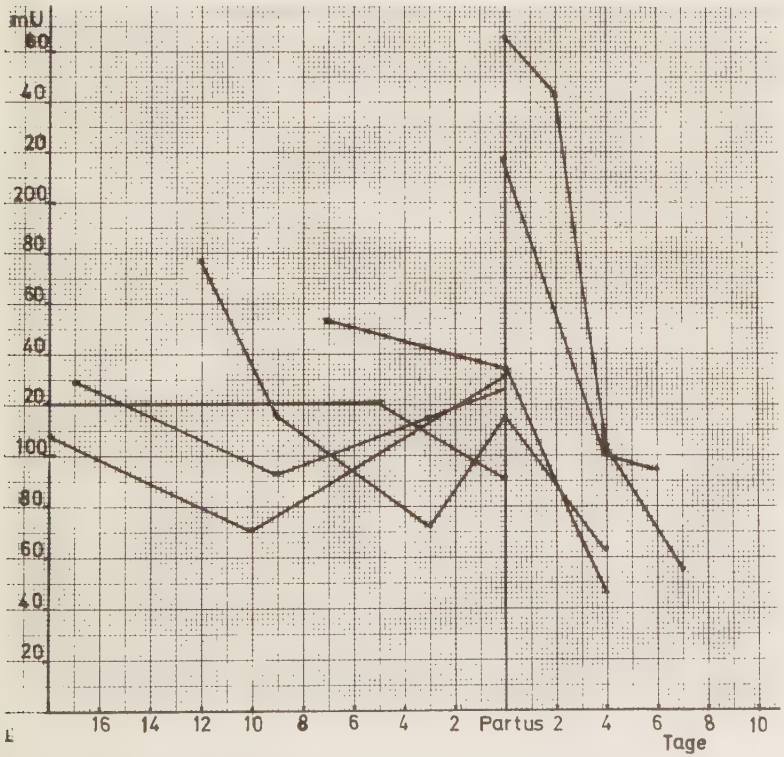


Abb. 5: Verlaufskontrollen der LAP in einigen Einzelfällen kurz vor und nach der Geburt

Dasselbe Verhalten konnten wir in 3 Einzelfällen (Abb. 5) feststellen, in denen wir während der letzten drei Wochen vor dem Partus mehrmals die Serum-LAP-Aktivität bestimmten. In 2 weiteren Fällen (Abb. 5) fanden wir einen kontinuierlichen Abfall des Fermentspiegels ohne einen Wiederanstieg.

Vier weitere Untersuchungen liegen uns vor von Schwangeren, die den errechneten Geburtstermin bereits um 9 - 12 Tage überschritten hatten (41. - 43. Woche). Die Aktivität lag in diesen Fällen bei einem Mittel von 168,21 mU, also weit unter dem in der 40. Woche bestimmten Wert von 212,53 mU. (Der statistische Test ergab allerdings keine Signifikanz). Sie lag auch niedriger als der empirische Wert unter der Geburt (204,69 mU), aber doch innerhalb seiner Streuung (Vgl. Tab. 4).

Es wäre denkbar, daß diese niedrige Aktivität nach Überschreiten des errechneten Geburtstermins durch den weiteren Abfall des Fermentspiegels zustandekommt, der schon kurz vor der Geburt einsetzt.

Dies müßte jedoch Gegenstand weiterer Untersuchungen im Rahmen des Themas "LAP und Übertragung" sein.

T a b e l l e 4

LAP-Aktivität nach Überschreiten des errechneten Geburtstermins:

	Anzahl	LAP-Akt. (mU)		x) Grad der Erhöhung
		Grenzwerte	Mittelwert	
40.Woche	7	75,6 - 447,12	212,53	15,3
41. - 43. Woche	4	111,24- 249,48	168,21	12
Geburt	47	66,4 - 437,4	204,69	14,7

x) Vielfaches des Kontrollwertes bei Nichtschwangeren

2. Die LAP unter der Geburt
(Vgl. Tabelle 5)

Bei 47 Kreißenden bestimmten wir die LAP-Aktivität in der fortgeschrittenen Eröffnungsphase.

Es ergab sich ein Mittelwert von 204,69 ± 86,89 mU. Dieser Wert war nur gegenüber den bis zum 8. Monat gemessenen Aktivitäten signifikant erhöht. Er betrug etwa das 14-fache des Wertes im Kontrollblut Nichtschwangerer. Gegenüber der 40. Woche war die LAP-Aktivität unter der Geburt wieder etwas abgefallen.

Tabelle 5

LAP-Aktivität unter der Geburt:

	Anzahl	LAP-Akt. (mU)		Grad der Erhöhung
		Grenzwerte	Durchschnitt	
Kontrollblut	39	9,8 - 21,6	13,9 ± 3,79	
Geburt	47	66,4 -437,4	204,69±86,89	14,7

Wir verglichen die Mittelwerte bei 36 Spontangeburten und 11 medikamentös eingeleiteten Geburten. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse.

Die Aktivität liegt in den untersuchten Fällen bei medikamentös eingeleiteten Geburten deutlich niedriger als bei den spontan verlaufenen. Bei der Prüfung dieser Werte nach der t-Methode ergab sich jedoch keine signifikante Abweichung ($P > 0,1$). Wir halten es dennoch nicht für ausgeschlossen, daß die LAP womöglich in der Wehenphysiologie eine Rolle spielt.

Auf diese Frage werden wir später noch eingehen.

T a b e l l e 6

Mittelwertsvergleich bei Spontan- und medikamentös eingeleiteten Geburten:

	Anzahl	Mittelwert	mittl.quadr. Abweichung	Grad der Erhöhung	P
Spontan-geburt	36	214,06	± 85,42	15	>0,1
Wehenmittelgeb.	11	174,02	± 88,74	12	

3. Die LAP in der postpartalen Phase
(Vgl. Abb. 4 und Tabelle 7)

Wir untersuchten die LAP-Aktivität bei 77 Wöchnerinnen. Es ergab sich ein kontinuierlicher Abfall des Fermentspiegels im Verlauf des Wochenbetts, wie aus Abb. 4 hervorgeht.

T a b e l l e 7

LAP-Aktivität in der postpartalen Phase:

	Anzahl	LAP-Akt. (mU) Grenzwerte	LAP-Akt. (mU) Mittelwerte	x) % der Geb. Akt.
1.-2. Tag	25	56,1 - 403,9	167,36±84,38	85
3.-5.Tag	44	20,52-260,2	115,14±63,51	58,5
6.-12.Tag	8	33,4 -102,6	66,35±25,36	33,5
Gesamt	77			

x) Akt. unter der Geburt entspricht 100 %

Zwischen stillenden und nicht stillenden Müttern zeigt die Aktivität keinen signifikanten Unterschied, wie wir mittels des exakten Fisher-Tests nachgewiesen haben. Wir verglichen die Verteilung der gemessenen Werte bei 58 Stillenden und 11 Nichtstillenden. Der Prozentsatz an hohen und niedrigen Werten war bei beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

Die in den Journalen häufig anzutreffende Diagnose "Subinvolutio uteri" veranlaßte uns dazu zu untersuchen, ob eine Beziehung besteht zwischen der Art der Uterusrückbildung nach der Geburt und der LAP-Aktivität.

Beim Vergleich der Werte von Wöchnerinnen mit Subinvolutio uteri und solchen mit normaler Uterusrückbildung i n n e r h a l b der einzelnen Zeitabschnitte des Wochenbetts fanden wir keinen signifikanten Unterschied.

T a b e l l e 8

Wochenb.-Tag	Normale Involution	Subinvolutio	P
1.-2. Tag	151,59 mU ±91,oo	2oo,88 mU ±6o,o1	o,1 - o,2
3.-5. Tag	116,53 mU ±67,68	112,59 mU ±58,23	o,8 - o,9

Verglichen wir aber die A r t des Aktivitätsabfalls bei beiden Gruppen, so ergab sich ein geringer Unterschied. Der Abfall schien bei Subinvolutio rascher zu erfolgen als bei normaler Involution. Im ersten Fall fanden wir schon am 3. - 5. Tag p.p. einen signifikanten Unterschied gegenüber den Werten vom 1. - 2. Tag (P 0,001 - 0,005).

Dagegen ließ sich bei normaler Uterusrückbildung der signifikante Abfall der Aktivität erst bei den Werten, die nach dem 6. Tag p.p. gemessen wurden (s. S. 32), gegenüber dem Beginn des Wochenbetts feststellen ($o,o1 \leq P \leq o,o2$). Es ist

aber anzunehmen, daß dieser Effekt zufällig durch die größere Streubreite der Werte bei normaler Involution (s = 91,oo) zustande kommt. Vermutlich findet auch hier schon nach dem 2. Tag p. p. ein Absinken des LAP-Spiegels statt. Diese Vermutung wird dadurch unterstützt, daß wir ja innerhalb der einzelnen Zeiträume ein gleiches Verhalten der Werte beider Gruppen nachgewiesen haben (Vgl. Tab. 8).

Bis zum 5. Tag post partum ist vermutlich der stärkste Enzymabfall abgeschlossen. Die Aktivität betrug zu diesem Zeitpunkt im Mittel noch 115,15 ± 63,52 mU, also etwa 58 % des LAP-Spiegels unter der Geburt. Das entspricht einer Senkung um etwa die Hälfte.

Dasselbe fanden ARST und MANNIG (2). Sie berichten von einer Erniedrigung des LAP-Spiegels um 5o % bis zum 4. Tag p.p. Auch KLAUS (19) bestätigt, daß bis zum 4. Tag p.p. der stärkste Abfall der Enzymaktivität erfolgt.

Bei vier Wöchnerinnen haben wir Verlaufskontrollen angefertigt, die in Abbildung 5 dargestellt sind. Bei allen war die Geburt rasch und komplikationslos erfolgt. Aus diesen Kurven geht ebenfalls hervor, daß der LAP-Spiegel in den ersten Tagen nach der Geburt am stärksten abnimmt. Dabei ist der Abfall anscheinend umso steiler, je höher die Aktivität unter der Geburt lag.

Vom 6. bis zum 12. Wochenbettstag liegen uns nur noch insgesamt 8 Fermentbestimmungen vor, da die Wöchnerinnen gewöhnlich am 6. Tag p.p. entlassen werden. Der Mittelwert beträgt 66,35 ± 25,36 mU. Er liegt signifikant niedriger als der Mittelwert der Messungen vom 3. - 5.Tag ($P \leq o,o2$). Da keine der von uns untersuchten Wöchnerinnen bei der Entlassung den normalen LAP-Spiegel wieder erreicht hatte, vermuten wir, daß der Enzymabfall nach dem 5. Wochenbettstag langsamer fortschreitet als in den ersten Tagen post partum.

Dieser Befund entspricht den Veröffentlichungen von KLAUS (19) und ZSZOLNAI (48), die angeben, daß die LAP-Aktivität erst im Verlauf mehrerer Wochen zur Norm zurückkehrt.

4. Die Verschiedenheit der Varianzen

Mittels Bartlett-Test konnten wir feststellen ($P \leq o,ooo5$), daß die Varianzen der einzelnen untersuchten Gruppen nicht

gleich sind. Sie steigen mit zunehmender Schwangerschaftsdauer an. Dieselbe Beobachtung konnten wir auch bei der Betrachtung unserer empirischen Ergebnisse machen. Die Streuung der Einzelwerte nimmt mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer zu (Vgl. Tab. 2 und Abb. 3).

Um methodische Ursachen dieser großen Streubreite auszuschließen, bestimmten wir in einer eigenen Untersuchungsreihe bei 10 Seren von Gebärenden die LAP-Aktivität je 5 mal.

Wir erhielten eine relative Streuung (Variationskoeffizient) innerhalb der einzelnen Versuchsserien (Fünffachbestimmungen) zwischen 2 % und 16 %. Der mittlere Fehler der Mittelwerte lag zwischen 1,0 und 7 % des Mittelwerts.

Die mittlere Aktivität aller Bestimmungen zusammen betrug 140,91 $\pm$ 89,81 mU und der mittlere Fehler dieses Mittelwerts 20,1 %.

Es wird deutlich, daß die Streuung der LAP-Aktivitätswerte bei den 10 verschiedenen Blutseren weit größer ist als diejenige innerhalb der Fünffachbestimmungen, die von jedem einzelnen Serum durchgeführt wurden.

Die große Streuung unserer Meßwerte muß darum auf andere als auf methodische Ursachen zurückgeführt werden.

Auch ARST und Mitarb. (2) berichten von einer starken Streuung in ihren Meßreihen, die sie nicht erklärten.

Um die Ursache für die steigenden Varianzen und die große Streubreite der Einzelwerte eindeutig zu klären, haben wir unsere Meßergebnisse unter verschiedenen klinischen Gesichtspunkten geprüft, die im Folgenden dargestellt werden.

a) LAP-Aktivität und Alter

Mittels eines kombinatorischen Tests verglichen wir die Verteilung der Enzymaktivitäten bei Schwangeren und Gebärenden unter 25 Jahren (18 - 25) und solchen über 25 Jahren (26 - 40). Der Test ergab keinen Anhaltspunkt gegen eine gleichmäßige Verteilung der Werte. Der Prozentsatz an niedrigen und hohen Werten war bei beiden Altersstufen nicht signifikant verschieden. Wir können daher annehmen, daß das Alter keinen Einfluß auf die Höhe der Serum-LAP-Aktivität hat.

Bei ihren Untersuchungen an Normalseren hatten GÖGGEL und

CREUTZFELDT (11) ebenfalls keine Altersabhängigkeit feststellen können.

b) LAP-Aktivität und vorangegangene Geburtenzahl

Ein Mittelwertsvergleich zwischen der LAP-Aktivität bei Erst- und Mehrgebärenden in den einzelnen Abschnitten der Gravidität und unter der Geburt ergab keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9

Mittelwertsvergleich der LAP-Werte bei Erst- und Mehrgebärenden:

	Mittelwerte d. LAP		P
	Erstgeb.	Mehrgeb.	
1. Trim.	23,0	21,8	0,8 - 0,9
2. Trim.	47,1	37,6	0,3 - 0,4
3. Trim. (7 - 9)	105,5	131,9	0,1 - 0,2
3. Trim. (10. Mon.)	219,5	167,2	$\geq$ 0,05
Geburt	204,8	230,4	$\geq$ 0,05

Es fand sich zu keinem Zeitpunkt der Schwangerschaft ein signifikanter Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen. Die Anzahl der vorausgegangenen Geburten hat demnach auf die Höhe des Fermentspiegels keinen Einfluß.

c) LAP-Aktivität und Geburtsgewicht bzw. Plazentagröße

Auch zeigte die Höhe des LAP-Spiegels in der Gravidität und unter der Geburt keine Abhängigkeit vom Geburtsgewicht der Kinder. Der Fisher-Test ergab, daß bei sehr hohen mütterlichen Werten der Prozentsatz der über 3500 g oder der unter 3500 g schweren Kinder nicht größer oder kleiner ist als bei

sehr niedrigen Aktivitäten. Bei unter 3ooo g schweren Kindern fanden wir im mütterlichen Blut unter der Geburt eine mittlere Aktivität von 211,06 mU, bei Kindern über 3750 g eine Aktivität von 191,25.

Diese Werte sind nicht signifikant voneinander verschieden (t-Test: $P > 0,5$).

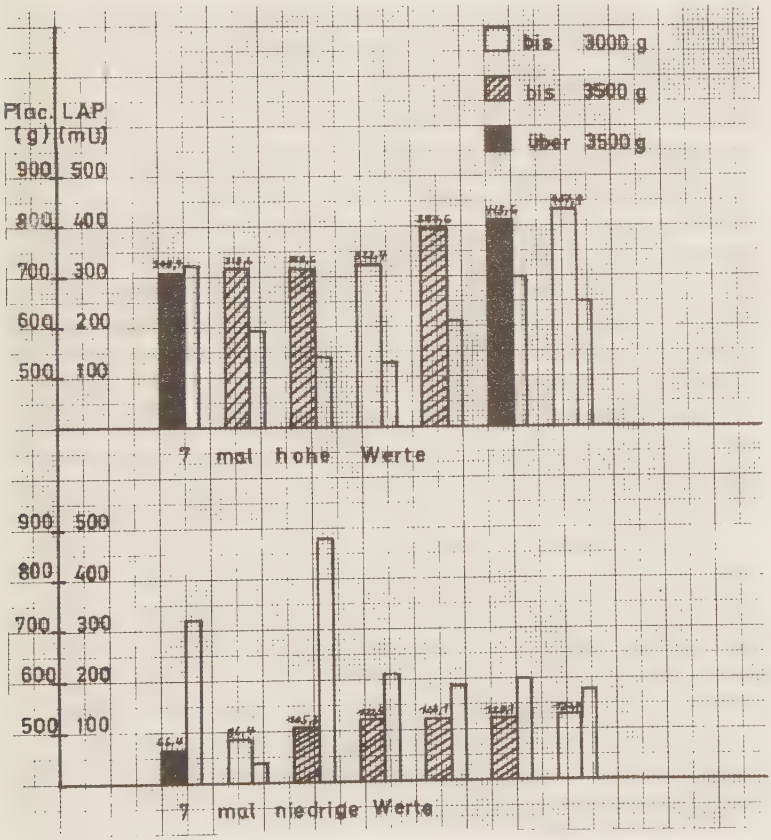


Abb. 6: Beziehung zwischen Geburtsgewicht, Plazentagewicht und LAP-Aktivität

(Die dicken Säulen stellen das Geburtsgewicht, die schmalen das zugehörige Placentagewicht dar)

Wir konnten auch keine Abhängigkeit der LAP-Aktivität von der Größe der Plazenta feststellen. Mittels Vierfeldertest fanden wir keinen Anhaltspunkt gegen eine gleichmäßige Verteilung des Plazentagewichts bei höchsten und niedrigsten LAP-Werten. Es ist immerhin erstaunlich, daß - unter der Annahme der Plazenta als Enzymquelle - der Serumfermentspiegel bei einer großen Plazenta nicht höher liegt als bei einer kleinen.

Das Gesagte ist in Abbildung 6 veranschaulicht.

d) LAP-Aktivität und zeitlicher Verlauf der Geburt

Für unsere Vermutung, die starke Streuung der Werte sei möglicherweise vom Zeitpunkt des Geburtsbeginns abhängig, konnten wir ebenfalls keine Bestätigung finden. Der Fisher-Test ergab, daß bei den niedrigsten Werten vom 10. Monat die Entbindung prozentual nicht häufiger termingerecht erfolgte als bei den höchsten Werten. Dementsprechend kam es bei Frauen, die im 10. Monat einen besonders niedrigen LAP-Spiegel im Serum hatten, nicht seltener zu einem verspäteten Geburtsbeginn (mehr als 10 Tage nach dem E.T.), als bei solchen mit höchsten Werten.

Auf Grund dieser Ergebnisse besteht kein Anlaß dazu, aus der LAP-Aktivität am Ende der Tragzeit auf die Geburtsbereitschaft des Uterus zu schließen. Weder deutet ein niedriger LAP_Spiegel zur Zeit des errechneten Geburtstermins auf einen baldigen Geburtsbeginn, noch ein besonders hoher auf den verspäteten Eintritt der Geburt.

Ein Zusammenhang der LAP-Aktivität mit einer verlängerten Geburtsdauer konnte zunächst vermutet werden.

In 4 Fällen mit protrahiertem Geburtsverlauf fanden wir einen hohen Fermentspiegel:

Wehendauer:	LAP-Aktivität:
13 h 20 min	264,6 mU
14 h 20 min	276,48 mU
16 h	322,92 mU
27 h	303,48 mU

Es wäre denkbar, daß aus der Plazenta, die als nicht kontra-

hierbares Organ durch die Uteruskontraktionen zweifellos einer mechanischen Beanspruchung unterliegt, durch kleine Verletzungsherde Enzyme freigesetzt und in die mütterliche Blutbahn eingeschwemmt werden.

Die statistische Prüfung unseres Materials mittels Fisher-Test ergab jedoch, daß dieser Enzymeinstrom bei lang anhaltender Wehentätigkeit im Verhältnis nicht vermehrt ist. Bei einer Wehendauer über 10 Std. wurden im Verhältnis keine höheren Aktivitäten gemessen als bei einer Wehendauer unter 10 Std.

Damit ist es unwahrscheinlich, daß ein stark erhöhter LAP-Spiegel unter der Geburt durch einen vermehrten Enzymeinstrom aus der Plazenta zustandekommt.

Nachdem wir methodische und klinische Ursachen (soweit sie aus den Geburtshilflichen Journalen ersichtlich waren) nicht nachweisen konnten, möchten wir annehmen, daß die Verschiedenheit der Varianzen und die wachsende Streubreite der gemessenen Werte durch die Heterogenität der Leucin-Aminopeptidase bedingt sind. Mit den heute verwendeten chemischen Bestimmungsmethoden wird ja nie allein die echte LAP erfaßt, sondern immer ein Gemisch verschiedener Aminopeptidasen, die alle das verwendete Substrat spalten, wie wir anhand der Literatur zu zeigen versuchten (Vgl. S. 11und 17).

Wir nehmen an, daß mit zunehmender Schwangerschaftsdauer auf Grund der erhöhten Stoffwechselbeanspruchung auch die Aktivität der Aminopeptidasen aus anderen Organen (Leber) verändert ist und daß schon bei geringsten Störungen der Anteil der verschiedenen organspezifischen Aminopeptidasen so variiert, daß sich dies auf die Serumaktivität des Enzyms auswirkt. Zu diesem Schluß kommen wir auch auf Grund der Mitteilungen von KLAUS (20), daß in der Gravidität auch normalerweise in anderen Organen vermehrt LAP gebildet wird. Offenbar beeinflußt die verschieden starke LAP-Produktion in den Geweben die unterschiedliche Varianz der Messergebnisse.

D. Diskussion

Entsprechend den Mitteilungen von ZSZOLNAI (48) und BRESSLER (7) fanden auch wir die LAP-Aktivität im Serum schon zu Beginn der Gravidität gegenüber Normalserum erhöht. Wir konnten weiter bestätigen, daß der Fermentspiegel mit fortschreitender Schwangerschaft ansteigt und im Wochenbett wieder abfällt. Jedoch hatte die LAP in unseren Untersuchungen ihr Maximum nicht erst bei der Geburt, sondern schon in der 39. Woche der Schwangerschaft erreicht.

Dies scheint uns ein Hinweis auf die Plazentafunktion zu sein. Es ist denkbar, daß zu diesem Zeitpunkt die zunehmende Geburtsbereitschaft mit der Alterung der Plazenta einsetzt und daß die damit verbundene Abnahme ihrer Stoffwechselleistung und Fermentproduktion sich in einem geringen Absinken der Serum-Enzym-Aktivität niederschlägt.

Die Erhöhung der LAP-Aktivität ist bei den genannten Verfassern nicht so beträchtlich wie bei unseren eigenen Bestimmungen. Wir fanden eine maximale Erhöhung in der 39. Woche auf das 18-fache gegenüber der von ZSZOLNAI (48), BRESSLER (7) und SABATINI (33) angegebenen 5 - 6-fachen und der von KOKOT (23) ermittelten 2,5-fachen Erhöhung.

Diese Abweichung der Ergebnisse mag methodische Ursachen haben. Wir verwendeten erstmalig den neuen BOEHRINGER-LAP-Test mit dem Substrat Leucin-p-Nitroanilid. Außerdem haben die genannten Verfasser ihre Bestimmungen in weit geringerer Anzahl durchgeführt. BRESSLER (7) untersuchte 9 Schwangere am errechneten Termin, KOKOT (23) 27 Schwangere direkt vor der Geburt, wobei er auch Serum von Personen mit mäßigen Gestoseerscheinungen mitverwertete. ZSZOLNAI (48) bestimmte als Kontrollwert die mittlere Aktivität von Patientinnen der gynäkologischen Abteilung. Wir müssen annehmen, da es sich hierbei nicht um ein Kollektiv klinisch Gesunder handelt, daß dieser Kontrollwert keine Normalverhältnisse repräsentiert.

Alle diese genannten methodischen Verschiedenheiten mögen die Abweichung des Grades der LAP-Erhöhung unserer Untersuchungen von den Angaben anderer Autoren erklären.

Bisher haben sich nur ZSZOLNAI und SOMOGYI (48) mit einer genaueren Analyse der gesamten Gestationsperiode befaßt. Alle bis anhin erschienenen Arbeiten enthalten aber über das Verhalten der LAP am Ende der Gravidität keine genauen Angaben. Meistens war nur die mittlere Aktivität im 10. Monat bzw. über das ganze letzte Schwangerschaftsdrittel bestimmt worden. Auch ZSZOLNAI (48) gibt nur den Mittelwert der Aktivität vom 9. und 10. Monat zusammen an.

Aus diesem Grunde war von einem Enzymabfall am Ende der Zeit in keiner dieser Arbeiten die Rede. Allein KLAUS (19) fand in einigen Fällen einen solchen Abfall für die Enzyme LAP und CAP (Cystin-Aminopeptidase). Jedoch war die Anzahl seiner Bestimmungen zu gering, um diesen Befund statistisch zu sichern.

Wir kontrollierten die LAP-Aktivität im Verlauf des 10. Monats bei 36 Fällen und kamen auf Grund unserer Ergebnisse zu der gleichen Vermutung wie KLAUS (19), nämlich, daß am Ende der Zeit ein Abfall der LAP-Aktivität bis zur Geburt stattfindet.

Wenn der Anstieg der LAP-Aktivität in der Gravidität der Ausdruck einer Zunahme des Enzymeiweißes in der Plazenta ist (48), so könnte man die Ursache für den Abfall der Fermentaktivität am Ende der Tragzeit in den Regressionsveränderungen der Plazenta vor der Geburt suchen.

Der Befund einer solch starken Erhöhung der LAP-Aktivität erscheint uns jedoch als ein Hinweis darauf, daß diesem Enzym in der Schwangerschaft eine besondere Funktion zukommt.

Es sind bisher verschiedene unspezifische Serumfermente während der Gravidität untersucht worden (RIMBACH, 31). Die meisten von ihnen zeigen eine veränderte Reaktion im Zusammenhang mit den allgemein erhöhten Stoffwechselvorgängen oder der vermehrt beanspruchten Entgiftungsfunktion der Leber beim schwangeren Organismus (MDH, Phosphatase u. a.).

Für einige Enzyme, deren Serumspiegel während der Schwangerschaft deutlich verändert ist, wird dagegen eine spezifische Funktion angenommen.

Die Histaminase und die Abwehrfermente sollen mit einer Schutzfunktion für den mütterlichen Organismus gegenüber dem artfremden fetalen Eiweiß ausgestattet sein. Damit wird

ihr so stark erhöhter Serumspiegel (Histaminase 20-fach) in der Gravidität erklärt.

Eine besondere Funktion kommt auch der schwangerschaftsspezifischen Oxytocinase zu, deren Aktivität nach den Angaben von MÜLLER-HARTBURG (27) bis zur Geburt um das 23-fache ansteigt und nach SEMM (38) 60 mal höher liegt als am Ende der 8. Woche. Nach bisherigen Erkenntnissen liegt ihre Bedeutung in der Ruhigstellung des Uterus zum Schutze der Frucht.

Auf Grund ihres enormen Aktivitätsanstiegs wäre es denkbar, daß auch der LAP eine solche spezielle Funktion in der Schwangerschaft zukommt. Da sie, wie die Oxytocinase, eine Oligo-Aminopeptidase ist, und da beide Enzyme in der Lage sind, gleiche Substrate zu spalten (Vgl. S. 18), liegt die Bedeutung der Leucin-Aminopeptidase möglicherweise in einer Unterstützung der Oxytocinase.

Aus diesem Grunde verglichen wir das Verhalten der LAP mit der Darstellung der Oxytocinase in der Literatur (27, 28, 30, 36, 37, 38, 44, 46).

In Abbildung 7 ist der von uns ermittelte Verlauf der LAP der Oxytocinase nach MÜLLER-HARTBURG und PAGE (27) gegenübergestellt. Zum Vergleich sei auch noch auf Abbildung 8 verwiesen, welche die LAP und CAP nach den Untersuchungen von KLAUS (19) zeigt.

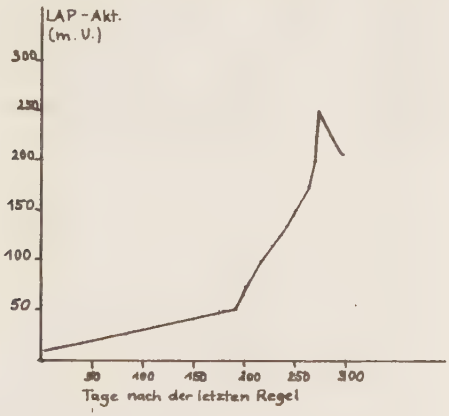
Die LAP, wie wir sie in dieser Arbeit untersucht haben, verhält sich im Wesentlichen gleichsinnig der Oxytocinase.

Die Oxytocinase steigt in der Gravidität kontinuierlich an (PAGE, 30) und fällt nach der Geburt während einiger Wochen wieder auf Normalwerte ab. Der von MÜLLER-HARTBURG (27) in 13 % der Fälle beobachtete Abfall der Oxytocinase vor der Geburt ist noch nicht eindeutig nachgewiesen. SEMM (37) konnte ihn nur in einigen Fällen bestätigen.

Die Oxytocinase ist eine Aminopeptidase (TUPPY, 42), die die S -S - Brücke am Cystin im Oxytocinmolekül spaltet (Vgl. Abb. 1). Ihr Bildungsort wurde von PAGE (30) in der Plazenta angenommen, was von SEMM (36) bestätigt wird.

SEMM (37) diskutiert die Bedeutung der Oxytocinase, die vor allem in der Ruhigstellung des Uterus zum Schutze der Frucht liegen soll. Die Auslösung der Wehen hängt nach sei-

ner Meinung neben der "Sensibilisierung" des Uterusmuskels nicht alein von der Menge des ins Blut ausgeschütteten Oxytocins ab, sondern von der Lage des im sog. Oxytocin-Oxytocinase-Haushalt herrschenden Funktionsgleichgewichts.



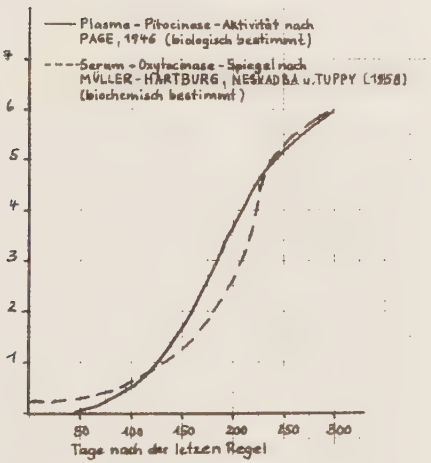


Abb. 7: Gegenüberstellung von LAP und Oxytocinase

KLAUS (20) fand außerdem bei vergleichenden Untersuchungen verschiedener Aminopeptidasen eine Parallelität zwischen

LAP und CAP (Abb. 8), wobei diskutiert wird, ob die CAP mit der Oxytocinase identisch ist. Für diese Vermutung spricht die Tatsache, daß es MÜLLER-HARTBURG (28) gelang, mittels l-Cystin-di-β-Naphthylamid-Spaltung die Oxytocinase chemisch zu bestimmen.

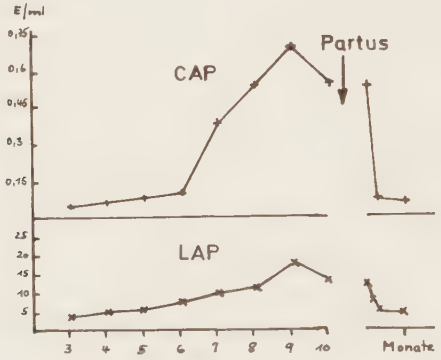


Abb. 8: LAP und CAP nach KLAUS 1962

GLENDENING und Mitarb. (10) teilen mit, daß die von ihnen durch vertikale Stärkegelelektrophorese isolierte LAP aus Schwangerenserum ebenfalls in der Lage ist, dieses Substrat zu spalten, wenn auch viel langsamer als CAP.

Nach den Untersuchungen von GOLUBOW und DU VIGNEAUD (13) vermag die LAP das Oxytocinmolekül selbst anzugreifen. Auf Grund dessen ist es denkbar, daß die LAP direkt an der Inaktivierung des Oxytocins in der Blutbahn durch Abspaltung des am Carboxylende befindlichen Leucinrests beteiligt ist (Vgl. Formel in Abb. 1, S. 16).

Die Vermutung von KOKOT und Mitarb. (23), die LAP-Erhöhung in der Gravidität sei lediglich der Ausdruck der erhöhten Oxytocinaseaktivität, möchten wir darum als Erklärung für den LAP-Aktivitätsanstieg ablehnen. Wir stützen uns dabei auch auf die Aussagen von KLAUS (20), der eine eigene Funktion der LAP in der Blutbahn beim Abbau von Oligopeptiden (Oxytocin?) für möglich hält.

Auf Grund der Parallelität im Verhalten der LAP und der

Oxytocinase möchten wir vielmehr annehmen, daß nicht allein die Oxytocinase, sondern auch die Leucin-Aminopeptidase in dem von SEMM (36, 39) beschriebenen Hormon-Enzym-Haushalt eine Rolle spielt.

Dieser stellt möglicherweise einen Regulationsmechanismus dar, dem die Konzentration verschiedener Serum-Aminopeptidasen unterliegt und in dem über diese Fermente indirekt die Wirkungsweise biologisch aktiver Oligopeptide (für den Fall der Gravidität des Oxytocins) gesteuert wird.

E. Zusammenfassung

Es wurde die Serum-Leucin-Aminopeptidase (LAP) während der komplikationslosen Gestation bei insgesamt 292 Personen untersucht. Davon waren 129 Schwangere, 47 Gebärende und 77 Wöchnerinnen. Als Kontrollwert diente die mittlere Aktivität bei 39 gesunden Nichtschwangeren.

Die Fermentbestimmungen wurden mit dem LAP-Farbtest der Fa. Boehringer (Mannheim) durchgeführt.

Die wichtigsten Ergebnisse unserer Untersuchungen sind im Folgenden noch einmal kurz dargestellt.

1. Die LAP-Aktivität stieg im Laufe der Gravidität von 13,9 mU bei Nichtschwangeren auf 253,39 mU in der 39. Woche kontinuierlich an und erreichte ihr Maximum (18-fache Erhöhung) in der 39. Woche.

2. Nach der 39. Woche sank in den untersuchten Fällen der Enzymspiegel wieder ab, um 3 - 4 Tage vor der Geburt erneut leicht anzusteigen. Er blieb aber unter dem maximalen Wert.

3. Unter der Geburt war die LAP um das 14-fache gegenüber Nichtschwangeren auf 204,69 mU erhöht.
Ein Unterschied zwischen der Aktivität bei medikamentös eingeleiteten (174,02 mU) und spontan (214,06 mU) erfolgten Geburten erwies sich als nicht statistisch signifikant.

4. In der postpartalen Phase sank die LAP während der ersten 5 Tage rasch um 58,5 %, also um etwa die Hälfte, des Geburtswertes ab. Danach erfolgte der Abfall nur noch langsam. Eine Normalisierung des Fermentspiegels war bei der Entlassung der Wöchnerinnen noch nicht erreicht.
Die Art der Uterusrückbildung und das Stillen haben auf die Höhe der LAP-Aktivität keinen Einfluß (Fisher-Test).

5. Es wurde eine mit zunehmender Schwangerschaft ansteigende Streuung der gemessenen Werte festgestellt, für die keine sichere Erklärung gefunden werden konnte.

Weder das Alter der Frauen, noch die vorangegangene Geburtenzahl, noch das Geburtsgewicht der Kinder oder das Gewicht der Plazenta konnten als Ursache für die Verschiedenheit der Varianzen in Frage kommen. Auch der unterschiedliche Geburtsbeginn und die Dauer der Wehentätigkeit mußten als Ursache für die wachsende Streubreite der Werte ausgeschlossen werden.
Wir nehmen an, daß die Verschiedenheit der Varianzen durch die Heterogenität der LAP bedingt ist, welche in der Gravidität auf Grund der erhöhten Stoffwechselbeanspruchung des schwangeren Organismus auch in anderen Organen vermehrt gebildet wird (20).

6. Diskutiert wurde die Bedeutung der LAP-Erhöhung an Hand der Literatur.
Der größte Anteil der Enzymmenge stammt offenbar aus der Plazenta, mit deren Wachstum und steigender Stoffwechselaktivität in der Gravidität der Serum-LAP-Spiegel ansteigt. Das Absinken der Aktivität nach der 39. Woche ist demnach als Ausdruck der Regressionsveränderungen der Plazenta zu deuten.

Die enorme Erhöhung des LAP-Spiegels auf das 18-fache am Ende der Gravidität läßt aber auf eine besondere Funktion des Enzyms im Serum schließen, die eventuell in einer Unterstützung der Oxytocinase beim Abbau biologisch aktiver Oligopeptide (Oxytocin) besteht.
Es ist unwahrscheinlich, daß die Erhöhung der LAP-Aktivität lediglich Ausdruck der gleichzeitigen Oxytocinaseerhöhung ist, wie einige meinen (23).
Das gleichsinnige Verhalten von LAP und Oxytocinase, der vergleichbar hohe Anstieg der Aktivitäten während der Gravidität bis zur Geburt und die Fähigkeit beider Enzyme, gleiche Substrate zu spalten, läßt auf eine ähnliche Funktion beider Enzyme schließen. Beide sind vermutlich Teil eines Enzym-Oxytocin-Gleichgewichts, das als Regulationsmechanismus die Funktion des Oxytocins im schwangeren Organismus steuert.

F. Literatur

1. ABDERHALDEN, R. : Thieme, Stuttgart 1958
Klinische Enzymologie - Die Fermente in Pathogenese, Diagnostik und Therapie

2. ARST, H.E., MANNIG,R., DELP,M.: Amer. J. med. Sci. 238, 598 (1959)
Serum Leucine Aminopeptidase Activity: Findings in Carcinoma of the Pancreas, Pregnancy and other Disorders

3. BERGMANN, M. : Advanc. Enzymol. 2, 49 (1942)
A Classification of Proteolytic Enzymes

4. BRAUN-FALCO,O., SALFELD,K. : Arch. Klin. exp. Derm. 204, 407 (1957)
Über das Verhalten der LAP im Blutserum und Blaseninhalt 1. Mitt.

5. BRAUN-FALCO,O., SALFELD, K. : Arch. Klin. exp. Derm. 205, 1149 (1957)
Über das Verhalten der LAP im Blutserum und Blaseninhalt 2. Mitt.

6. BRAUN-FALCO,O., SALFELD, K. : Klin. Wschr. 37, 321 (1957)
Über das Verhalten der Leucinaminopeptidase-Aktivität im Blutserum bei Patienten mit malignen Tumoren im Mund- und Halsbereich

7. BRESSLER, R., FORSYTH, B.R., : New Engl. J. Med. 261, 746 (1959)
Serum Leucine Aminopeptidase Activity in Normal Pregnancy and in Patients with Hydatiform Mole

8. FEKETE, K. : Endokrin. 7, 364 (1930)
zitiert nach Müller-Hartburg: Wien. Klin. Wschr. 72, 208 (1960)

9. FUHRMANN, K. : Med. Klin. 57, 2045 (1962)
Bedeutung und Aufgaben der Enzymologie in Gynäkologie und Geburtshilfe

10. GLENDENING,M., TITUS,M., SCHROEDER,S., MOHUN, G., PAGE,E. : Amer. J. Obstet. Gynec. 92, 814 (1965)

The Destruction of Oxytocin and Vasopressin by the Aminopeptidases in Sera from Pregnant Women

11. GÖGGEL,K.H., CHEUTZFELDT,W., MURUCAS, J. : Dtsch. Med. Wschr. 85, 1756 und 1802 (1960)

Das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase und anderer Enzyme im Serum bei Leber-, Gallen- und Pankreaserkrankungen

12. GOLDBARG,J.A., RUTENBURG,A.M.: Cancer 11, 283 (1958)

The Colorimetric Determination of Leucine Aminopeptidase in Urine and Serum of Normal Subjects and Patients with Cancer and other Diseases

13. GULOBOW,J., DU VIGNEAUD,V. : Proc. of the Exp. Biol. and Med. 112, 218 (1963)

Comparison of Susceptibility of Oxytocin and Desamino-Oxytocin to Inactivation by Leucine Aminopeptidase and α-Chymotrypsine

14. GRÄFENBERG, E. : Z. Geburtsh. 65, 1 (1910)

Beiträge zur Physiologie der Eieinbettung

15. GREEN, M.N., TSOU, K.C., BRESSLER, R., SELIGMANN, A.M.: Arch. Biochem. Biophys. 57, 458 (1955)

The Colorimetric Determination of LAP-Activity with the L-β-Naphthylamide Hydrochloride

16. HAUSS, W.H., LEPPELMANN,H.J.: Klin. Wschr. 35, 65 (1957)

Über Änderung von Fermentaktivitäten im Serum als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus

17. JOHNSON,M.J., JOHNSON, H.G.,: J. biol. Chem. 130, 641 (1939)
PETERSON,W.H.

Metal Activation of Peptidases

18. KLAUS, D. : Ärztl. Forschg. 15, 548 (1961)

Aminopeptidasen im menschlichen Organismus: Biochemische Eigenschaften von Aminopeptidasen in Körperflüssigkeiten und Formelementen des Blutes

19. KLAUS, D. : Ärztl. Forschg. 16, 9 (1962)
Aminopeptidasen im menschlichen Organismus: Diagnostische Möglichkeiten mittels Aminopeptidase-Bestimmungen in Körperflüssigkeiten und Formelementen des Blutes

20. KLAUS, D. : Ärztl. Forschg. 16, 18 (1962)
Aminopeptidasen im menschlichen Organismus: Herkunft und Elimination der Serum-Leucin-Aminopeptidase

21. KLEINER, H., GRAFF, J. : Soc. de Gynéc. et d'Obstét. N.S. 13, 541 (1961)
Leucine-aminopeptidase et grossesse (normale et pathologique)

22. KLEINER, H., GRAFF, G., van RYMENANT,M., ROSA,P. : Gynéc. Obstét. 62, 47 (1963)
Activité leucine-aminopeptidasique dans les grossesses pathologiques

23. KOKOT, F., CEKAŃSKI,A. : Zbl. Gynäk. 85, 1638 (1963)
Über das Verhalten der γ-Glutamat-Transpeptidase (GGTP) und Leucinaminopeptidase (LAP) in Geburtshilfefällen

24. LEWIS, J. : Amer. J. Obstet. Gynéc. 84, 1407 (1962)
Serum Leucine Aminopeptidase Values in Patients with Trophoblastic Tomors and in normal Pregnancy

25. LINDERSTRØM-LANG, K. : Z. physiol. chem. 182, 151 (1929)
Über Darmerepsin

26. MILLER,Z., MILKOVICH, L., SCHMIDT, W., NAOR, E. : Obstet. and Gynec. 24, 707 (1964)
Serum Levels of Cystine Aminopeptidase, Leucine Aminopeptidase and Alkaline Phosphatase in Single and Twin Pregnancies

27. MÜLLER-HARTBURG, W. : Wien. Klin. Wschr. 72, 208 (1960)
Neuere Erkenntnisse über die Oxytocinase des Schwangeren-Serums

28. MÜLLER-HARTBURG,W., NESVADBA,H., TUPPY,H. : Arch. Gyn. 191, 442 (1958/59)
Die Anwendung einer chemischen Methode zur Bestimmung des Oxytocinasespiegels im Schwangerenserum

29. NAGEL,F., WILLIG,F., SCHMIDT,F. : Klin. Wschr. 42, 447 (1964)
Über die Aminosäure-Arylamidase- (sog. Leucinaminopeptidase-) Aktivität im menschlichen Serum

30. PAGE, E.W. : Amer. J. Obstet. Gynec. 52, 1014 (1946)
The Value of Plasma Pitocinase Determinations in Obstetrics

31. RIMBACH, E. : Enzymologie der Geburtshilfe - VEB G. Fischer, Jena 1960

32. RIMBACH, E. : Arch. Gyn. 198, 198 (1963)
Die Enzymautarkie des Fetus

33. SABATINI,B., MARIMIPIETRIPIENABARCA,A. : Monit. Ostet. Ginec. N.S. 33, 471 (1962)
Attività enzimatica della leucino-amino-peptidasi nella gravidanza e nel puerperio fisiologoci

34. SCHOBEL,B., WEWALKA,F. : Klin. Wschr. 40, 1048 (1962)
Die Heterogenität der Leucin-Aminopeptidase (Untersuchungen von Organen und Serum bei Leber-, Gallen- und Pankreaserkrankungen)

35. SCHOCHET : zitiert nach: JUNG, G.: Fermentative Vorgänge im Ovar Arch. Gyn. 193, 284 (1959)
Über proteolytische Fermente im Liquor folliculi

36. SEMM, K. : Arch. Gyn. 191, 57 (1958)
Die Bildungsstätte der Serum-Oxytocinase

37. SEMM, K. : Zeitschr. f. Geb.H. und Gyn. 154 (1960), Beil. H.
Das Wehenproblem mit besonderer Berücksichtigung des Oxytocin-Oxytocinase-Haushalts

38. SEMM, K. : Klin. Wschr. 33, 817 (1955)
Die klinische Bedeutung der Oxytocinasebestimmung

39. SEMM, K. : Fortschr. d. Geb.H. u. Gyn. 7, 81 (1958)
Oxytocin und Wehen

40. SMITH, E., RUTENBURG, A.M. : Amer. J. Obstet.Gynec. 96, 301 (1966)
Studies of Serum Amino-Peptidase in Pregnancy, Hydatiform Mole and Choriocarcinoma

41. SPACKMANN,D.H., SMITH, E.L.,: J. biol. chem. 212, 255
BROWN, D.M. (1955)
Leucine-Aminopeptidase: Isolation and Properties of the Enzyme from Swine Kidney

42. TUPPY,H., NESVADBA,H. : Mh. Chem. 88, 977 (1957)
Über die Aminopeptidase-Aktivität des Schwangerenserums und ihre Beziehung zu dessen Vermögen, Oxytocin zu inaktivieren

43. TUPPY,H., WIESBAUER,U., : Hoppe-Seyler's Z. physiol.
WINTERSBERGER, E. Chem. 329, 278 (1962)
Aminosäure-p-Nitroanilide als Substrate für Aminopeptidasen und andere proteolytische Fermente

44. WERLE,E., EFFKEMANN,G. : Arch. Gyn. 171, 286 (1941)
Über die Oxytocin abbauende Fähigkeit des Schwangerenblutes

45. WERLE,E., SEMM,K. : Arch. Gyn. 187, 449 (1960)
Über die Oxytocinase des Schwangerenserums

46. WERLE, E., SEMM, K. : Klin. Wschr. 29, 544 (1951)
Aktivitätsbestimmung der Serumoxytocinase als Schwangerschaftsnachweis

47. WINTERSBERGER,E., TUPPY,H. : Mh. Chem. 91, 406 (1960)
Zonenelektrophorese von Aminopeptidasen in Stärkegel

48. ZSZOLNAI,B., SOMOGYI,J., SZARVAS,Z., PUSKAS,E. : Acta chir. Acad. Sci. hung. 5, 207 (1964)

Über die Rolle der Eiweiß spaltenden Enzyme in der Schwangerschaft
I. Das Verhalten der Leucin-Aminopeptidase im Serum und in der Plazenta

Herrn Prof. Dr. med. E. Rimbach danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas.

Ebenso danke ich Frau Prof. Geppert und
Herrn dipl. Mathematiker Gulbinat für ihren
Rat und ihre Unterstützung bei der statisti-
schen Auswertung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 24. 9. 1941 wurde ich, Renate Schreiner, als Tochter des Pfarrers Theodor Schreiner und seiner Ehefrau Erika, geb. Köster, in Ebingen (Württ.) geboren.

Im Herbst 1947 wurde ich in die Grundschule in Meßstetten eingeschult. Vom Herbst 1951 bis Ostern 1955 besuchte ich das Realgymnasium in Ebingen und später die Neusprachlichen Gymnasien in Siegen und Wuppertal - Barmen.

Im März 1961 bestand ich in Wuppertal-Barmen die Reifeprüfung.

Im Sommer-Semester 1961 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Marburg, wo ich im Oktober 1963 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Seit dem Sommersemester 1964 studierte ich an der Universität Tübingen.

Im Februar 1968 bestand ich das Medizinische Staatsexamen.

BAMBERGER FOTODRUCK · RUDOLF RODENBUSCH
8600 BAMBERG · Markusplatz 22 · Tel.: 0951/6 27 94